Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses München-Schwabing.
(Prof. Dr. Oberndorfer).

Die Goldreaction im Liquor cerebrospinalis.

■■■

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Cohen
approbierter Arzt aus München.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

■■■

München 1914.
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. Borst.

Meiner lieben Mutter und dem Andenken meines Vaters!

Seit der Entdeckung Noguschis, daß im Paralytikerhirn Spirochaeten vorkommen, daß es sich also bei der Paralyse und auch bei der Tabes um aktive Syphilis handelt, hat man von Neuem versucht, diesen Krankheiten mit einer spezifischen Therapie entgegenzutreten. Es ist klar, daß die Aussicht auf Heilung oder Besserung des destruirenden Processes mit der Dauer und dem Grad der Zerstörung des Centralnervensystems eine immer geringere wird. Man hat sich daher bemüht, diese Krankheiten in ihren ersten Stadien zu erkennen und hat gefunden, daß hiezu eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ebenso unerläßlich ist, wie die des Serums bei einem Verdacht auf latente Lues. Hiebei kamen vor allem 3 Reactionen in Betracht: Erstens die Wassermann'sche Reaction; zweitens die Globulinlinreaction von Nonne-Apelt; drittens die Zellzahl. Paralyse und Tabes zeigen nicht bei allen Reactionen gleiches Verhalten. Die Wassermann'sche Reaction bei Paralyse, die im Serum fast stets positiv ist, ist auch im Liquor nach den Erfahrungen der Kraepelin'schen Klinik in 97% der Fälle positiv und zwar reagieren, was für die frühzeitige Diagnose sehr wesentlich ist, auch beginnende Fälle positiv. Allerdings fanden die anderen Autoren ohne Auswertung nur bei 89% der Paralytiker im Liquor positiven Wassermann. Ganz anders verhält sich hiebei die Tabes. Nonne und Holtzmann fanden bei einem sehr großen Material von Tabikern nur in 9% positiv-reagierenden Liquor; Hauptmann konnte aber mit seiner Auswertungsmethode bei 87% eine positive Reaction erzielen; wir haben von den 20 Fällen dieses Jahres, in denen klinisch die Diagnose Tabes gestellt wurde, trotz Auswertung nur bei 5 Fällen, d. h. bei 25% eine positive Wassermann'sche Reaction gefunden. Auch bei Lues cerebrospinalis ist die Wassermann'sche Reaction im Liquor ohne Auswertung meist negativ, was für die Differenzialdiagnose von Paralyse und Lues cerebrospinalis oft von Bedeutung ist. Eine wichtige Reaction, wenn auch weniger beweisend, als die Wassermann'sche Reaction, ist die von Nonne-Apelt; das Gleiche wie sie, scheint die Pandy'sche Reaction zu leisten, doch hat sich diese noch nicht so eingebürgert. Außer bei luetischen Erkrankungen des Centralnervensystems ist die Nonne'sche Reaction, vor allem bei Meningitis tuberkulosa, positiv, außerdem auch bei Blutungen im Centralnervensystem, bei schweren Hirnatherosklerosen, bei Erkrankungsfällen des Conus, der Cauda equina und bei Uraemie. In Fällen, in denen diese nicht syphilitischen Erkrankungen ausgeschlossen werden kön-

nen und in denen anamnestisch Lues vorliegt, bzw. bei denen die Wassermann'sche Reaction im Blute positiv ist, weist eine positive Nonne'sche Reaction mit Sicherheit auf eine Lues des Centralnervensystems hin, auch wenn die Wassermann'sche Reaction im Liquor negativ ist. Ihr Wert liegt vor allem darin, daß sie bei syphilitischen Erkrankungen, die nicht das Centralnervensystem betreffen, stets negativ ist. Diesen Vorteil hat die Untersuchung der Zellzahl des Liquors nicht; denn nach Ravaut findet sie sich nicht nur bei luetischen Erkrankungen des Centralnervensystems, sondern auch bei 67% von Lues II und bei 40% von symptomloser Spätlues. Außerdem kommt sie vor allem bei Meningitis tuberkulosa vor, aber auch manchmal bei multipler Sklerose, bei Herpes zoster, bei Blutungen im Gehirn und Rückenmark, bei Abscessen, septischen Allgemeinerkrankungen und bei Neubildungen. Außer diesen sind noch viele andere Untersuchungsmethoden des Liquors, die zur Diagnose einer syphilitischen Erkrankung des Centralnervensystems führen, bzw. eine solche bestätigen sollen, angegeben worden, doch hat sich keine von ihnen allgemeinere Anerkennung erworben; es sind dies vor allem Untersuchungen, die sich auf den Eiweißgehalt, bzw. auf die qualitative Zelluntersuchung des Liquors beziehen.

Zu diesen Methoden hat nun Lange 1912 eine neue angegeben, die an Feinheit die bisherigen übertreffen und nicht den Nachteil haben soll, auch bei anderen Erkrankungen positive Resultate zu ergeben, die mit denen für Lues charakteristischen zu verwechseln sind. Lange ging von den Untersuchungen Zsigmondys aus; dieser fand, daß das kolloidale Gold ebenso wie andere Kolloide durch Elektrolyte ausgeflockt werden, daß aber diese Ausflockung durch vorherige Hinzufügung einer genügenden Menge eines Eiweißkörpers, oder eines anderen Kolloides, verhindert werden kann. Die Eiweißkörper wirken hier also als Goldschutz. Schon vor ihm hatten Lottermoser und von Meyer gefunden, daß Eiweiß die Fällung des kolloidalen Silbers verhindert. Doch Zsigmondy ging weiter und fand, daß verschiedene Eiweißkörper hiebei sich verschieden verhalten, d. h. verschieden große Mengen der betreffenden Eiweißkörper Goldschutz geben. Zzigmondy bezeichnet deshalb diejenigen Mengen eines Eiweißkörpers, die eben nicht mehr ausreichen, um 5 ccm kolloidalen Goldes vor der Ausflockung durch 0,5 ccm 10% iger NaCl-Lösung zu schützen, als die Goldzahl des Eiweißkörpers. Lange versuchte nun durch Bestimmung der Goldzahl einen Unterschied zwischen normalen und luetischen Seren festzustellen, doch kam er hiebei nicht zu brauchbaren Resultaten. Auch die gleichen Versuche mit dem Liquor waren nicht eindeutig. Lange modificierte deshalb seine Versuche, indem er von dem Gedanken ausging, daß nicht nur Elektrolyte Kolloide ausflocken können, sondern daß entgegengesetzt geladene

Kolloide sich auch gegenseitig ausflocken können. Da nun die meisten Eiweißkolloide positiv, die meisten Metallkolloide wie Gold negativ sind, können auch diese beiden Kolloide sich gegenseitig ausflocken. Diese theoretische Ueberlegung liegt Lange's Modifikation zugrunde, die sich folgendermaßen gestaltet:

0.2 ccm eines nicht bluthaltigen Liquors werden mit 1.8 ccm einer 4%igen NaCl-Lösung auf $^1/_{10}$ verdünnt. In 11 weitere Reagenzgläser kommt je 1 ccm der 0.4%igen NaCl-Lösung. Von den 2 ccm des ersten Glases wird nun nach gründlicher Mischung mittels Pipette 1 ccm in das zweite Glas übertragen, sodaß man in diesem eine Verdünnung $^1/_{20}$ hat. Diese Procedur wird nun bis zum 12. Glas wiederholt, so daß man in diesem eine Verdünnung von $^1/_{20000}$ erhält. Zu diesem von $^1/_{10}$—$^1/_{20000}$ verdünnten Liquor setzt man 5 ccm der Goldsole. Das Goldkolloid stellt Lange folgendermaßen her: zu 100 ccm doppelt-destillierten Wassers bringt er 1 ccm 1%iges Goldchlorid und 1 ccm 2%iger Pottasche; darauf kocht er schnell auf und setzt dann 1 ccm 1%iges Formol hinzu. Dadurch erhält er eine Sole von sattpurpurroter Farbe, die sich Monate lang hält. Lange betont des öfteren, daß nur frisch destilliertes Wasser hiezu verwendet werden darf, da man sonst statt der purpurroten eine blaurote Flüssigkeit erhält. 0.4%ige NaCl-Lösung wird gewonnen, weil einerseits eine physiologische NaCl-Lösung als Elektrolyt wirkt und als solche schon eine Ausflockung der Goldsole verursacht, destilliertes Wasser aber andererseits die Globuline und Nukleoproteide ausfällt; in einer Lösung von 0.3%iger NaCl-Lösung bleiben diese bereits in Lösung. Mittels dieser Methode erhielt nun Lange folgende Resultate:

1. Normaler, blutfreier Liquor läßt in jeder Verdünnung von $^1/_{10}$—$^1/_{20000}$ die Goldsole unverändert, d. h. diese behält ihre purpurrote Farbe bei.

2. Pathologischer Liquor kann die Goldsole ausflocken, d. h. es tritt eine Farbenveränderung von purpurrot über rotblau, blaurot, dunkelblau, hellblau, weißblau ein; der höchste Grad der Ausflockung besteht darin, daß die Goldsole nach einiger Zeit wasserhell geworden ist und ein blaues Sediment abgesetzt hat. Bemerkenswert bei dieser Ausflockung ist der Umstand, daß dieselbe in ihrer Stärke nicht der Konzentration des Liquors proportional ist, also nicht etwa bei der Verdünnung $^1/_{10}$ am stärksten ist und dann allmählich absinkt, sondern man findet ein Ausflockungsmaximum bei einer bestimmten Verdünnung, z. B. bei $^1/_{40}$, von da ab geben sowohl stärkere wie schwächere Konzentrationen schwächere oder gar keine Ausflockungen. Solche pathologisch veränderte Liquoren mit dem Maximum der Auflockung bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$ fand Lange bei allen luetischen Affectionen des Centralnervensystems und bei Luetikern sogar schon des Frühstadiums, die über Kopfschmerzen klagten, bei denen aber

objectiv nichts Pathologisches am Centralnervensystem nachzuweisen war; bei diesen letzteren Patienten handelte es sich nach Lange's und Wechselmann's Ansicht um luetische Affectionen des Centralnervensystems, die nach ihrer Ansicht schon in den frühesten Stadien der Lues vorkommen; als Beweis hiefür fassen sie den pathologischen Befund des Liquors auf. Außer bei diesen luetischen Erkrankungen fand Lange Goldausflokkung bei Meningitis tuberkulosa und bei Hirn- bzw. Rückenmarkstumoren. Diese zeigen jedoch zum Unterschied von den luetischen Erkrankungen eine Verschiebung nach oben, d. h. das Maximum der Ausflockung und somit die stärkste Farbenveränderung ist nicht bei der Verdünnung $^1/_{40}$—$^1/_{160}$, sondern bei viel stärkeren Verdünnungen, so bei $^1/_{1200}$ und können daher nicht mit den luetischen Affectionen verwechselt werden. Lange führt das verschiedene Maximum der Goldkurven auf ein verschiedenes Mischungsverhältnis der Eiweißkörper zurück und beweist dies dadurch, daß er bei verschiedenem Mischungsverhältnis, aber stets gleichem Gesamteiweißgehalt von Nutrose und Albumose das Maximum an jeder beliebigen Stelle der Verdünnungsreihe erzielen konnte. Quantitativ die stärkste Ausflokkung — bis weiß — findet er bei Paralyse und mit der Verschiebung nach oben bei Meningitis tuberkulosa. Die leichtesten Grade, die Lange als + bezeichnet und bei denen eine Ausflockung bis blaurot stattfindet, fand er bei einigen Fällen von Lues mit Kopfschmerzen, bei einer Lues III, bei einem Fall von Lues cerebrospinalis nach Salvarsanbehandlung und bei 2 Fällen, bei denen er den Liquor bei einer Lumbalanaesthesie erhalten hatte und bei denen kein Anhalt für eine Affection des Centralnervensystems bestand. Ob solch minimale Ausflockung als pathologisch zu betrachten ist, bezweifelt Lange.

Zaloziecki bestätigt die Befunde Langes, schreibt aber nicht, ob auch er schwach positive Ausfälle nur bei Lues des Centralnervensystems erhielt. Zaloziecki bestreitet, daß das verschiedene Maximum durch verschiedenes Mischungsverhältnis der Eiweißkörper bedingt ist und führt sie auf den verschiedenen Gehalt an Immunkörpern, oder an Elektrolyt zurück, ohne jedoch diese Ansicht zu begründen.

Weniger günstig äußern sich Jäger und Goldstein, die über 107 Fälle verfügen. Sie erhielten in 33 Fällen von Paralyse, wie Lange, eine Ausflockung bis weiß von $^1/_{10}$—$^1/_{610}$; die gleiche Ausflockung in 6 Fällen von Lues cerebrospinalis, nur tritt sie hier nicht so rasch als bei Paralyse ein. Von 12 Fällen von Tabes erhielten sie bei 6 starke Reaction bis weiß (+++++ in den anderen 6 aber nur schwache Reaction bis violett (++) Ebensolche Reaction erhielten sie auch in 13 von 16 Fällen, bei denen nicht luetische organische Affectionen des Centralnervensystems vorlagen, in 6 von 9 Psychosen, bei 4 von 6 Epilepsien,

bei 2 von 3 Fällen von Neuritis, bei einem von 2 Muskelatrophien, bei einem Fall von Meningitis serosa und bei 2 von 4 Fällen von Hirntumor. Bei 22 weiteren Fällen von nicht luetischen Erkrankungen erhielten sie negatives Resultat. Reactionen, wie bei Paralyse, erhielten sie in einem Falle von Epilepsie und in einem Falle von Hirnabsceß. Ein Fall von Meningitis tuberkulosa zeigte schon bei $^1/_{40}$ Ausflockung bis weiß, zeigte daher nicht die Verschiebung nach oben, wie sie Lange beschrieb. Jäger und Goldstein sind daher der Ansicht, daß nur stark positive Resultate verwendet werden können. Auch schreiben sie, daß trotz außerordentlicher Sorgfalt in der Herstellung der Lösung das Mißlingen häufig ist, so daß die Reaction für den klinischen Gebrauch wenig geeignet ist.

Bessere Resultate erhielten wiederum Grulee und Moody, ebenso Sippy und Moody; sie stimmen im allgemeinen mit Lange überein.

Eicke hat wie Lange an der Wechselmann'schen Klinik über die Goldreaction gearbeitet, er veröffentlicht das Ergebnis von 323 Fällen und bestätigt die Befunde Lange's in allen Punkten. Er fand von 136 Fällen von Lues II in 60 Fällen schwach positive Ausfälle. In 4 Fällen von Hirnnervenlähmung mit positivem Wassermann erhielt er Reactionen wie bei Paralyse. In einem Fall von Lues congenita erhielt er positive Reaction. Bei Hirnabscessen fand er Ausflockung mit Verschiebung nach oben, wie bei Meningitis. Unter 52 Fällen von Paralyse fand er 2, bei 25 Fällen von Lues cerebri 1 unter 24 Fällen von Tabes 2, bei denen die Goldreaction und auch alle anderen Reactionen negativ waren. Manchmal erhielt Eicke so schwache Goldausflockung, daß er sie nicht verwerten konnte; diese Fälle rechnete er als negativ; wie viele von seinen 128 negativen Fällen solch schwache Ausflockungen zeigten, gibt er nicht an; über einen Fall verfügt er, der außer einem schwach positiven Ausfall der Goldreaction keinen Befund bot und unbehandelt 3 Monate später paralytische Störungen zeigte. Auf die Stärke der Ausflockung hält Eicke so viel, daß er danach Rückschlüsse auf die Stärke der Wassermann'schen Reaction macht.

Aehnliche Resultate wie Jäger und Goldstein erhielt Neue. Bei 4 Fällen von Paralyse und bei 9 Fällen von Lues cerebri bestätigte er die bisherigen Befunde. Bei 4 Fällen von Tabes erhielt er zweimal positive und zweimal negative Resultate. 3 Fälle von multipler Sklerose, 3 Fälle von Hirntumor, 1 Fall von extramedullärem Tumor zeigten mittelstarke Ausflokkung. Mehrere Atherosklerosen, 3 hereditäre Ataxien, 1 kombinierte Strangerkrankung, mehrere Fälle von Dementia praecox und Neurosen zeigten negative Reaction, oder nur ganz schwache Ausflockung. Neue faßt daher sein Urteil dahin zusammen,

daß der Goldreaction in Verbindung mit den anderen Reactionen ein gewisser differenzialdiagnostischer Unterschied zukommt, wohl aber nur in dem Sinne einer Unterscheidung zwischen luetischer und nicht luetischer Aetiologie.

Jakobsthal erwähnt, daß die Goldreaction bei Leichen meistens positiv ist.

Kaplan und Mc Clelland fanden in den meisten Fällen von Tabes negative, oder nur sehr schwach positive Reactionen, die sie nicht verwerten konnten. Auch erhielten sie bei multipler Sklerose eine Ausflockung, wie sie von Lange für die Paralyse beschrieben wurde.

Weitaus am Zustimmendsten für die Goldreaction äußert sich Eskuchen. Er vergleicht die Resultate, die er mit ihr erhielt, mit denen, die ihm die Wassermann'sche Reaction im Blut und im Liquor bei Auswertung, die Pandy'sche Reaction, die Phase I, die Pleocytose ergaben und fand, daß bei Paralyse, Tabes und Lues cerebri im Durchschnitt die Wassermann'sche Reaktion im Blut in 72%, die im Liquor in 56%, die Pleocytose in 78%, die Pandy'sche Reaction in 83%, die Phase I in 82%, und die Goldreaction in 98% positiv ist. In 3 Fällen von Tabes war die Goldreaction negativ, in ihnen waren auch die übrigen Reactionen negativ. In 2 Fällen von Tabes, in denen alle anderen Reactionen versagten, war die Goldreaction positiv. Positive Goldreactionen erhielt er außer bei diesen Erkrankungen in 1 Falle von Meningitis tuberkulosa, in 1 Falle von Uraemie und in 1 Falle von Haemorrhagia cerebri, mit der Verschiebung des Maximums nach oben, in 1 Falle von Lues congenita und in 1 Falle von Kompression des Rückenmarks durch Carcinommetastasen. In 2 Fällen von Lues II und in 1 Fall von Lues latens erhielt er schwach positive Ausflockung bei $^1/_{40}$ bzw. $^1/_{40}$—$^1/_{80}$. In 45 anderen Fällen erhielt er eine vollständig negative Goldreaction, darunter waren 16 Fälle von Pupillenanomalie, bzw. Anisokorie mit dem Verdachte auf Tabes, bei denen auch alle übrigen Reactionen negativ waren, Fälle von Uraemie, Syringomyelie, multipler Sclerose, Lues latens, Hirnabsceß, Landry'scher Paralyse und Neurasthenie. Bei Tabes und Lues cerebri fand Eskuchen im allgemeinen Kurven mit dem Maximum $^1/_{40}$—$^1/_{80}$, bei Paralyse, wie die übrigen Autoren, bei $^1/_{10}$ beginnend. Die Tatsache, daß die Goldreaction „spezifische Kurven" liefert, steht für Eskuchen fest. Bei positiver Wassermann'scher Reaction im Blut faßt er die geringgradigsten Ausflockungen $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ nicht als eine luische Affection des Centralnervensystems auf, sondern als Ausdruck der allgemeinen luischen Affection und verlangt bei positiver Wassermann'schen Reaction im Blute für den Beweis einer Lues eine mindestens mittelstarke (violett-blaue) Ausflockung.

De Crinis und Frank fanden von 83 Fällen von Paralyse nur in 15 die von Lange und den übrigen Autoren als typisch angegebene Kurve. In den übrigen 68 Fällen erhielten sie auch durchwegs positive Resultate, jedoch war die Ausflokkung hiebei nicht so stark und vor allem noch nicht bei $^1/_{10}$. Nach therapeutischen Maßnahmen, wie die Behandlung nach Swift und Ellis fanden sich im Gegensatz zu Eskuchen die Ausflockungen qualitativ verändert. Bei 6 Fällen von Lues cerebri erhielten sie positive Goldreactionen, in ihren 4 Fällen von multipler Sklerose fanden sie Ausflockungen, wie bei Paralyse. Auch ihre beiden Fälle von Chorea ergaben positive Goldreaction. Bei 3 Fällen von Meningitis tuberkulosa fanden sie positive Reaction mit Verschiebung des Maximums nach oben.

In den Fällen, die Wechselmann und Dingelacker veröffentlichten, wurde der Liquor von Lange und Eicke untersucht. Außer den Fällen von Lues cerebri und Lues mit nervösen Symptomen, fanden sich Ausflockungen der Goldsole in 1 Falle von Lues III (G. R. ++) und in 2 Fällen von Primäraffecten, ohne nervöse Symptome (G. R. +++).

Man sieht also, daß die einzelnen Autoren z. T. zu sehr verschiedenen Resultaten über den Wert der Goldreaction kommen. Alle stimmen darin überein, daß man bei Paralyse und Lues cerebri eine starke Ausflockung erhält. Die meisten sind der Ansicht, daß man diese Ausflockung nur bei Lues des Centralnervensystems erhält. Einige haben allerdings auch bei Epilepsie, Hirnabsceß und multipler Sclerose die gleiche Ausflokkung erhalten. Bei Tabes waren die positiven Resultate weniger constant, auch erhielten manche Autoren bei anderen organischen Erkrankungen des Centralnervensystems die gleiche Ausblokkung, wie bei Tabes. Neuerdings fanden sogar Lange und Eicke selbst, daß bei Fällen von Primäraffect und Lues III ohne nervöse Symptome, die Ausflockung +++++ beträgt, also wie bei Tabes ist. Die Verschiebung des Maximums nach oben bei Meningitis tuberkulosa wurde von den meisten bestätigt, doch findet sie sich auch bei Hirnabsceß, Uraemie und Hirntumor. Die meiste Uneinigkeit herrscht jedoch in der Frage, über das Verhalten von Liquoren, bei denen wahrscheinlich keine pathologische Veränderung besteht. Während Eskuchen bei diesen stets negative Resultate erhielt, geben Lange und Eicke zu, manchmal schwach positive Resultate erhalten zu haben. Jäger und Goldstein, Neue, Kaplan und Mc. Clelland, De Crignis und Frank schreiben von ihren sogenannten negativen Fällen, daß sie negativ bis schwach positiv waren.

Es ist nun für den Wert der Goldreaction sehr wesentlich, zu untersuchen 1. ob „normale“ Liquoren oft derart schwach positive Ausflockung geben und 2. ob diese physiologische,

schwach positive Ausflockung von einer starken pathologischen Ausflockung leicht zu unterscheiden ist, oder, ob der Uebergang ein allmählicher ist. Hauptsächlich von diesen Gesichtspunkten ging die nun folgende Untersuchung aus.

Die Goldsole wurde hiebei nach den Vorschriften Eicke's hergestellt, die folgendermaßen lauten: 1 Liter ganz frisch destilliertes Wasser wird mit 10 ccm einer 1%igen Goldchloridlösung und 5 ccm einer 5%igen Traubenzuckerlösung zum Sieden erhitzt. Gleich nach dem Aufkochen wird tropfenweise eine 5%ige Pottaschelösung zugesetzt, bis die kochende Flüssigkeit eine tief dunkle Farbe angenommen hat. Unter dieser tief dunklen Farbe versteht Eicke eine sattpurpurrote Farbe, die eine gute Goldsole haben muß. Von den 120 der untersuchten Liquoren wurden die ersten 35 mit einer Sole, die genau nach diesen Vorschriften hergestellt war, untersucht. Es wurden auch gemäß Lange's Vorschrift nur sterile Jenenser Gläser für die Goldsole genommen. Hiebei wurde wie von den übrigen Autoren gefunden, daß die Herstellung einer brauchbaren Sole sehr von nicht controllierbaren Zufällen abhängt. Die Goldlösung nimmt beim Erhitzen zuerst einen bläulichen Ton an, der Umschlag in die purpurrote Farbe vollzieht sich während des Pottasche-Zusatzes ganz plötzlich, um schon bei Zusatz von einigen weiteren Tropfen wieder einen bläulichen Ton anzunehmen, der bei weiterem Zusatz von Pottasche immer intensiver wird. Es ist daher sehr wesentlich, die Pottasche, besonders wenn man bereits 2 ccm zugesetzt hat, nur tropfenweise hinzuzufügen und nach Zusatz jeden Tropfens mit einem Glasstabe diesen in der Goldlösung zu verteilen und hiedurch seine Wirkung abzuwarten, damit der Moment des Umschlages in die purpurrote Farbe nicht übersehen wird; hiedurch kamen durchschnittlich auf 3 brauchbare Solen nur 1 unbrauchbare, während anfangs kaum jede dritte brauchbar war. Ebenso brauchbare Solen erhielt man aber auch, wenn man statt des ganz frisch destillierten Wassers destilliertes Wasser des Laboratoriums nahm. Lange und Eicke warnen zwar hievon, ohne jedoch einen Grund hiefür anzugeben; es liegt auch kein Grund vor, warum das destillierte Wasser des Laboratoriums, das außer Staubteilchen und Bakterien nichts enthält, was nicht auch im frisch destillierten Wasser vorhanden ist und vor allem, wie dieses, frei von mineralischen Bestandteilen ist, keine brauchbare Goldsole geben soll. Die Reactionen mit Solen, die mit dem destillierten Wasser des Laboratoriums gemacht wurden, wurden anfangs immer mit Reactionen, die Solen mit frisch destilliertem Wasser ergaben, verglichen und wurden hier durchwegs gleiche Resultate erhalten, so daß also der Einwand, daß die von manchen Autoren abweichenden Resultate durch das nicht frisch destillierte Wasser bedingt sind, nicht berechtigt ist. Als brauchbar wurde eine

Sole betrachtet, wenn sie mit Liquoren, deren Ausflockung man von einer brauchbaren Sole her schon kannte, ein mit dieser übereinstimmendes Resultat ergab. Sehr hinderlich war dabei der Umstand, daß, wie auch Eskuchen beobachtete, die Liquoren mit sehr starker Ausflockung oft schon nach 8 Tagen schwach positiv, oder gar negativ reagierten, es war daher nicht immer möglich, die neue Goldsole auf ihre Brauchbarkeit mit einem stark positiven Liquor zu controllieren. Beobachtet wurde öfters, daß bei einer Verdünnung starke Ausflockung eintrat, während die nächst schwächeren und stärkeren Verdünnungen absolut keine Ausflockung zeigten; als Ursache hiefür kamen einige Male nicht gründlich genug gereinigte Reagenzgläser in Betracht. Abgelesen wurde die Reaction nach 10 Minuten, da die Ausflockung bis weiß bei $^1/_{10}$ erst nach dieser Zeit eintritt. Länger als 10 Minuten zu warten, hat den Nachteil, daß man dann noch mehr schwach positive Ausflockungen erhält, die man nicht verwerten kann.

Zur Untersuchung mit brauchbaren Solen kamen 120 Fälle, davon 90 von Lebenden und 30 von Leichen. Die Lebenden entnommenen Sera entstammen fast durchwegs Fällen, bei denen die Lumbalpunktion zu diagnostischen Zwecken ausgeführt wurde, also bei Fällen, bei denen mindestens der Verdacht auf organische Veränderung im Centralnervensystem bestand; dies ist natürlich ein Nachteil, besonders, wenn man untersuchen will, wie sich „normale“ Liquoren verhalten. Verglichen wurde der Ausfall der Goldreaction stets mit der Wassermann'schen Reaction, z. T. auch mit der Phase I.

Es wurden nun folgende Resultate erhalten: 12 Fälle von Paralyse ergaben in keinem Falle geringere Ausflockung als bis blau (+-| +); in 9 Fällen begann die Ausflockung bei $^1/_{10}$, hievon zeigten 7 Fälle Ausflockung bis weiß (+++++), 2 Fälle bis weißblau (|-|+|+). Bei 3 Fällen war das Maximum der Ausflockung bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$, 2 von diesen zeigten Ausflockung bis weißblau (+|+|+|+), 1 Fall bis blau (+++). Die Wassermann'sche Reaction im Blute war bei allen Fällen +|+ |+|, die Wassermann'sche Reaction im Liquor war 11 mal (Auswertungsmethode) positiv, in einem Falle war sie negativ; dieser letztere Fall ist derjenige, bei dem die Goldreaktion nur +|+|- zeigte und ihr Maximum bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$ hatte.

Von den 5 Fällen von Lues cerebri ergab ebenfalls keiner eine geringere Ausflockung als bis blau; 1 Fall zeigte Ausflokkung bis weiß (+++++), bei $^1/_{10}$ beginnend, die Wassermann'sche Reaction war hier im Serum und im Liquor positiv; dieser Fall verhielt sich also genau wie eine Paralyse. Ein Fall ergab Ausflockung bis weißblau (+-+ |-+) bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$. Die Wassermann'sche Reaction war hiebei im Serum und im Liquor positiv bei 3 Fällen erhielt man Ausflockung bis blau (-|-+-+)

bei $^1/_{40}$—$^1/_{80}$; die Wassermann'sche Reaction war hiebei im Liquor trotz Auswertung stets negativ, im Serum 2 mal positiv und 1 mal negativ.

Die 20 Fälle von Tabes zeigten ganz verschiedenes Verhalten. 18 Fälle zeigten eine „Tabeskurve", d. h. das Maximum der Ausflockung war bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$. Bei diesen Fällen verhielt sich die Wassermann'sche Reaction im Vergleich zur Goldreaction folgendermaßen:

Der eine Fall, der Ausflockung bis weißblau zeigte, hatte eine Wassermann'sche Reaction im Serum von ++++, im Liquor bei fünffacher Dosis +++; von den Fällen, die Ausflokkung bis blau zeigten, hatte einer im Liquor bei fünffacher Dosis ++++, während des Serum negativ war, bei einem anderen Fall war die Wassermann'sche Reaction im Serum +++++. 2 Fälle, die Ausflockung bis violett zeigten, hatten im Serum + +++ Wassermann'sche Reaction, einer davon im Liquor bei zehnfacher Dosis ++ +. In den übrigen 13 Fällen war die Wassermann'sche Reaction im Serum und im Liquor negativ.

Die übrigen 2 Fälle von Tabes zeigten Ausflockung bis weiß bei $^1/_{10}$ beginnend; bei beiden war die Wassermann'sche Reaction im Serum und im Liquor positiv. Diese beiden Tabesfälle zeigten also das Verhalten von Paralytikern in Bezug sowohl auf Wassermann'sche Reaction, wie auf Goldreaction.

In einem Fall von Lues congenita zeigte sich Ausflockung bis blau bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$. Die Wassermann'sche Reaction im Serum war hiebei positiv.

Gleiche Ausflockung ergaben zwei Fälle von Hemiplegie, bei denen die Wassermann'sche Reaction im Serum +++++ war.

3 Fälle von multipler Sklerose flockten mindestens bis blau aus, zeigten also eine starke Reaction. 1 Fall hievon, in dem die Diagnose zwischen multipler Sklerose und Lues cerebri nicht sicher war, ergab Ausflockung bis weiß-blau schon bei $^1/_{10}$ mit drei verschiedenen Goldsolen; auffallend hiebei war, daß schon nach 2 Tagen die Reaction mit 2 von den 3 Solen nur noch Ausflockung bis blau bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$ zeigten. Die 2 anderen Fälle zeigten diese Ausflockung von Anfang an.

Ein Fall von Meningitis tuberkulosa zeigte Ausflockung bis weißblau von $^1/_{1200}$ an.

Von den übrigen Fällen, in denen Neurasthenie, Hysterie, Syringomyelie, Kopfschmerzen, Lues II, Tuberkulose, Ischias, Arteriosklerose, Aorteninsuffizienz, Aortenaneurysma, Anaemie, Tabophobie, Polyserositis und ein Hypophysentumor (?) vorlagen, ging die Ausflockung in 3 Fällen bis violett (+++) in 29 Fällen bis blaurot (++), in 14 Fällen war sie negativ. Von den 3 Fällen, bei denen die Ausflockung +++ betrug, war einer ein Fall von Lues II, bei dem die Wassermann'sche Reaction im Se-

rum ++++ hatte, der Fall von Hypophysentumor (?), bei dem die Wassermann'sche Reaction negativ war und ein Fall von Tuberkulose, bei dem die Wassermann'sche Reaction negativ war, bei dem aber anamnestisch Lues vorlag. Bei den 29 Fällen, bei denen die Ausflockung nur bis blaurot ging, war mindestens keine Lues vorhanden. Bei den 10 übrigen Fällen, bei denen nach 10 Minuten keine Ausflockung zu sehen war, befand sich der zweite Fall von Lues II, bei dem die Wassermann'sche Reaction im Serum ++++ war.

Es ergaben sich also folgende Resultate:

	Zahl der Fälle	++++ von $^1/_{10}$ an	+++ von $^1/_{10}$ an	++ v. $^1/_{40}$—$^1/_{160}$	++ v. $^1/_{40}$—$^1/_{160}$	+ v. $^1/_{40}$—$^1/_{160}$	+ v. $^1/_{40}$—$^1/_{160}$	ϕ	+ v. $^1/_{1200}$ an	Wassermann R. im Serum	Wassermann R. im Liquor
Paralyse	12	7	2	1	2					12	11
Tabes	20	2		1	7	6	4			6	5
Lues cerebri	5	1		1	3					4	2
Lues congenita	1				1					1	
Luet. Hemiplegie	2				2					2	
Mult. Sklerose	3		1		2						
Meningitis tbc.	1								1		
Varia	46					3	29	14			
Summa	90										

Von den ungefähr 100 Lumbalpunktionen, die an Leichen gemacht wurden, ergaben nur 30 blutfreien Liquor, da man an Leichen sehr oft die stark gefüllten Epidural-Venen ansticht und dadurch stark bluthaltigen, für die Goldreaction unbrauchbaren Liquor erhält. Doch auch mit den wasserklaren Liquoren erhielt man keine, in ein System zu bringende Ausflockung. In einem Fall von Paralyse, in einem Fall von Tabes und in einem Fall von multipler Sklerose ergab der nach dem Exitus entnommene Liquor, wie zu Lebzeiten, stark positive Ausflockung. Die klinisch gestellten Diagnosen Paralyse und Tabes wurden histologisch bestätigt. Bei dem Fall, der histologisch die Diagnose multiple Sklerose ergab, war klinisch die Diagnose zwischen multipler Sklerose und Lues cerebri zweifelhaft. Zwei Fälle, in denen klinisch die Diagnose Paralyse gestellt war, ergaben nur Ausflockung bis violett. Die Schädelsection wurde in beiden Fällen verweigert. Auffallenderweise ergaben 4 Fälle von Aortitis luetica Ausflockung bis weiß bei $^1/_{10}$ beginnend, während so starke Reactionen sonst nicht vorkamen. Die Sectionen gaben hiebei für Tabes und Paralyse keinen Anhalt. Ein Fall von

Lues congenita ergab Ausflockung bis blau bei $^1/_{40}$—$^1/_{160}$, doch ergaben bei Leichen auch andere Erkrankungen, besonders Tuberkulose, derartige Ausflockungen. Bei den meisten Fällen fanden sich Ausflockungen bis violett, ebenso zeigte auch die Phase I meist leichte Trübung. In mehreren Fällen wurde aber auch keine Ausflockung erhalten, die Phase I war dann meistens negativ. Es waren dies größtenteils Fälle, in denen innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Tode der Liquor entnommen wurde.

Die Frage, ob „normale" Liquoren oft schwach positive Ausflockung, auf die die meisten Autoren hinweisen, geben, und die Frage, ob diese physiologischen, schwach positiven, d. h. -|- bis -|-|- Ausflockungen von einer stark positiven, d. h. +|+|+ und +|+|+|+ betragenden, leicht zu unterscheiden sind, ist folgendermaßen zu beantworten.

Ausflockungen bis blaurot (-|-) erhält man bei $^2/_3$ der normalen Liquoren; eine Goldreaction, die eine solche ergibt, ist als negativ zu bezeichnen, aber nicht in dem Sinne der meisten Autoren, daß die Ausflockung negativ ist, sondern daß sie ein für die Diagnose negatives Resultat ergibt. Ausflockungen bis violett fanden sich zwar, außer bei Tabesfällen, nur in einem Fall von Lues II und in 2 activer Lues sehr verdächtigen Fällen, doch sind die beiden Farben blaurot und violett, so wenig verschieden, daß man nicht eine Reaction, bei der man eine Ausflockung bis blaurot erhält, als negativ, eine Reaction aber, die eine Ausflockung bis violett ergibt, als positiv bezeichnen kann. Anders ist es, wenn sich die Ausflockung bis blau vollzieht; auch ist der Unterschied zwischen blau und violett viel deutlicher, als wie der, zwischen violett und blaurot; es ist daher dem subjectiven Ermessen des Einzelnen hiebei nicht überlassen, ob er das Resultat als positiv oder als negativ bezeichnen will.

Am meisten stimmen diese Untersuchungen mit denen von Jaeger und Goldstein überein, die auch nur stark positive +++ bis +++++) Resultate verwendet wissen wollen und ebenfalls bei Paralyse und Lues cerebri durchwegs stark positive Resultate erhielten, bei Tabes aber nur in 50%. Bei den vorliegenden Untersuchungen waren es von 20 Tabesfällen 10, bei Jaeger und Goldstein von 12 Fällen 6. Die Resultate bei multipler Sklerose stimmen mit denen von Kaplan und Mc. Clelland und De Crinis und Frank überein. Die Ansicht Eickes, daß man nach dem Ausfalle der Goldreaktion Rückschlüsse auf die Wassermann'sche Reaction machen kann, hat, wie die Untersuchungen zeigten, eine gewisse Berechtigung.

Die Wahrscheinlichkeit, daß auch „normale" Liquoren, wenn auch nur geringe Ausflockung geben, ist schon theoretisch eine große, denn, wenn auch das Wesen der Goldreaction noch nicht ganz aufgeklärt ist, so kommen doch auch bei der Goldreaction

mit dem „normalen“ Liquor 2 verschieden geladene Kolloide aufeinander, denen die Möglichkeit einer Ausflockung nicht abgesprochen werden kann; denn, auch im „normalen“ Liquor kommen 0.03—0.06% eines Eiweißkörpers vor. Es ist nicht sicher, ob Albumine, Globuline, Nukleoproteide, oder ein Gemisch von diesen diese Eiweißsubstanz ist, für die Goldreaction ist es ohne Belang, da alle 3 positive Kolloide sind. Warum aber „normale“ Liquoren z. T. Ausflockung geben, z. T. die Sole unverändert lassen, kann darin liegen, daß es nicht möglich ist, immer eine gleiche brauchbare Sole herzustellen, es ist aber auch möglich, daß ein Gehalt von 0.06% an Eiweißkolloiden auch in den Verdünnungen noch die Goldsole beeinflußt, während dies bei einem Gehalt von 0.03 nicht mehr der Fall ist. Interessant ist, daß auch „normale“ Liquoren ihre Ausflockung bei $^1/_{10}$ $^1/_{160}$ haben; nach den erwähnten Versuchen Lange's mit Nutrose und Albumose sind Ausflockungen bei gleichen Verdünnungen das Zeichen eines gleichen Eiweißmischungsverhältnisses; dies würde dafür sprechen, daß die normalerweise wie die bei Lues des Centralnervensystems und multipler Sklerose vorkommenden Kolloide Zeichen eines alle Teile des Centralnervensystems betreffenden „Abbaues“ sind, die Stärke der Ausflockung könnte man auf die verschiedene Intensität des „Abbaues“ beziehen, zum Unterschiede z. B. von Meningitis tuberkulosa, bei der nicht alle Teile des Centralnervensystems gleichmäßig an dem „Abbau“ beteiligt sind, sondern der Abbau der Meningen überwiegt und daher ein Abweichen in der Qualität des „Abbaues“ bzw. in der Eiweißmischung verursacht ist.

Zusammenfassung:

1. Der Ausfall der Goldreaction, die auf der Ausflockung entgegengesetzt geladener Kolloide beruht, hängt außer von dem Liquor von der Goldsole ab. So wie man öfters durch unkontrollierbare Zufälle unbrauchbare Solen erhält, so hat man es auch nicht in der Hand stets gleich brauchbare Solen herzustellen; solange dies der Fall ist, können schon wegen der ungenügenden Technik der Herstellungsmethode die Resultate der verschiedenen Autoren nicht gleich sein. Vorläufig muß man von einer „richtigen“ Sole verlangen, daß sie eine purpurrote, klare Farbe hat und mit einem stark positiven und einem negativen, bis schwach positiven Liquor als Kontrolle die entsprechenden Resultate ergibt.

2. Für den Ausfall der Goldsole ist es ohne Belang, ob man ganz frisch destilliertes Wasser oder das destillierte Wasser eines Laboratoriums nimmt. Wesentlich ist der langsame und tropfenweise Zusatz der Pottasche, da der Umschlag in die purpurrote Farbe sich ganz plötzlich vollzieht.

3. Die Ablesung der Reaction ist spätestens nach 10 Minuten vorzunehmen.

4. Als sicher positiv ist eine Reaction zu bezeichnen, wenn sich die Ausflockung bis blau (+++) vollzieht; dies kommt, abgesehen von der Verschiebung nach oben, bei tuberkulöser Meningitis, nur bei luetischen Erkrankungen des Centralnervensystems, bei congenitaler Lues und bei multipler Sklerose vor. Ausflockung bis blaurot kommt in $^2/_3$ der Liquoren vor; Ausflockung bis violett ist sehr suspect auf eine der genannten Erkrankungen und kann im Verein mit anderen positiven Reactionen mit Vorsicht verwertet werden.

5. Der Wert der Reaction hängt also von der Häufigkeit der Ausflockung bis blau ab. Diese erhält man bei Paralysen und bei Lues cerebri fast durchwegs, bei Tabes in 50%. Die Wassermann'sche Reaction im Liquor ist hiebei, außer bei Paralysen, oft negativ, sodaß also hier die Goldreaction eine wesentliche Unterstützung der klinischen Diagnose ist. Es sind dies mit Ausnahme der Lues cerebri Fälle, in denen therapeutisch wenigstens durch spezifische Behandlung nicht mehr viel zu erhoffen ist. Fälle aber, bei denen man durch spezifische Behandlung vielleicht noch manchmal etwas erreichen kann, bei denen also noch keine schweren Zerstörungen des Centralnervensystems stattgefunden haben und die klinisch noch nicht zu diagnostizieren sind, sind auch mit der Goldreaction nicht zu erkennen.

6. Die Goldreaction ist also eine in diagnostischer Beziehung brauchbare Reaction, aber keine so feine Reaction, daß man daraus in therapeutischer Beziehung Nutzen ziehen kann.

7. Eine spezifische Tabes- oder Paralyse-Kurve gibt es nicht, da vor allem die Lues cerebri sowohl wie Tabes, als auch wie Paralyse reagieren kann. Manchmal reagieren aber auch sichere Paralysen, wie im allgemeinen die Tabesfälle, das Umgekehrte ist viel seltener der Fall. Ebenso ergeben multiple Sklerosen sowohl „Tabes- wie Paralysekurven". Auch bei luetischen Hemiplegien erhält man „Tabeskurven".

8. Bei Leichen herrscht keine Gesetzmäßigkeit zwischen Ausfall der Reaction und dem Sectionsbefund. Auch hier geben die luetischen Erkrankungen im allgemeinen und häufigsten die stärksten Reactionen, jedoch ohne hiebei brauchbare Ergebnisse zu liefern, da auch andere Erkrankungen (z. B. Tuberkulose) starke Reactionen aufweisen. Negative Resultate sind hier noch seltener als bei Liquoren von Lebenden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Borst für die liebenswürdige Uebernahme des Referates, Herrn Professor Dr. Oberndorfer für die gütige Unterstützung bei Abfassung der Arbeit und Herrn Dr. Mandelbaum für die Anregung und das große Interesse, das er der Arbeit entgegenbrachte, meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literatur.

1. De Crinis und Frank: Ueber die Goldsolreaction im Liquor cerebrospinalis. M. M. W. 1914, Nr. 22.
2. Eicke: Die Goldreaction im Liquor cerebrospinalis. M. M. W., Nr. 49.
3. Eskuchen: Die fünfte Reaction (Gold-Reaction). Zeitschrift für Neurologie und Psychiatrie 1914. XXV. Bd. Heft 4/5.
4. Grulee and Moody: Langes Colloidal Goldchlorid test of the cerebrospinal fluid. Journal of the American medical Association. 1914 Bd. 61, 1.
5. Jaeger und Goldstein: Goldsolreaction im Liqour cerebrospinalis. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1913, Bd. XVI. 1/2. Heft.
6. Jacobsthal: Leichenerscheinungen. Biologische Abteilung des ärztl. Vereins Hamburg 10. II. 1914. M. M. W. 1914. Nr. 12.
7. Kaplan und Mc. Clelland: Journal of the American medical Association 1914 Bd. 62, 7.
8. Lange: Ueber die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebrospinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19.
9. Lange: Die Ausflockung colloidalen Goldes durch Cerebrospinalflüssigkeit. Zeitschrift f. Chemoterapie, Bo. I, 1.
10. Lotermoser und von Meyer: Zur Kenntnis des kolloidalen Silbers Journal für prakt. Chemie. 1897 Bd. 56 S. 242.
11. Neue: Biologische Reactionen der syphiologenen Erkrankungen im Zentralnervensystem. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1914, Bd. 50.
12. Plaut, Rehm, Schottmüller: Leitfaden zur Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit. Fischer, Jena 1913.
13. Sippy und Moody: The colloidal Goldreaction in the Diagnose of syphilis and other lesions of the centralnerv.-system. Transaction of the American Association of physicans 1913.
14. Wechselmann und Dinkelacker: Ueber die Beziehungen der allgemeinen nervösen Symptome zu den Befunden des Lumbalpunktats. M. M. W. 1914, Nr. 25.
15. Zaloziecki: Ueber den Eisweisgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde Bd. 47 und 48.
16. Zsigmondy: Die hochrote Goldlösung als Reagens auf Kolloide. Zeitschrift für analytische Chemie. 1901, Bd. 40.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 15. März 1889 in München, als Sohn des verstorbenen Oberstlandesgerichtsrats Dr. Alfred Cohen und seiner Ehegattin Klara, geb. Uhlmann. Vom Herbst 1895 bis Sommer 1899 besuchte ich die Luisenvolksschule in München, vom Herbst 1899 bis zum Sommer 1908 das Kgl. Theresiengymnasium zu München. Seit dem Herbste 1908 studierte ich Medizin; im Wintersemester 1909/10 studierte ich in Heidelberg, im Wintersemester 1911/12 in Berlin, in den übrigen Semestern in München. Im Sommersemester 1909 diente ich als Einj.-Freiw. beim Kgl. Bayer. Infanterie-Regiment „König" in München. Im Frühjahr 1911 machte ich die ärztliche Vorprüfung, im Herbst 1913 die ärztliche Prüfung. Während meiner klinischen Semester war ich Coassistent bei Prof. Dr. Lindemann, Geheimrat Prof. Dr. von Müller, Prof. Dr. May und bei Dr. Ploeger. Vom 1. Januar ds. Js. bis 15. Juni ds. Js. war ich Praktikant in der Prosektur des Krankenhauses München-Schwabing bei Prof. Dr. Oberndorfer. Vom 15. Juni bis 2. August war ich Praktikant im Krankenhaus München I./I. bei Prof. Dr. von Romberg. Seit 2. August bin ich Unterarzt im Reserve-Lazarett Freising. Am 10. August erhielt ich meine Approbation.